

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-215425

(43)Date of publication of application : 20.09.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/41
// C07D231/18

(21)Application number : 02-006755

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 16.01.1990

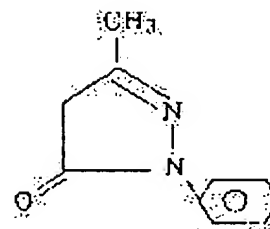
(72)Inventor : WATANABE TOSHIAKI
ISHIBASHI AKIRA
NISHI HIROYOSHI

(54) ANTIULCER AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an antiulcer agent containing 1-phenyl-3-methyl-2- pyrazoline-5-one or salt thereof as an active ingredient, having excellent action of preventing ischemic tunica mucosa from disorders thereof and useful for prevention and treatment of stress ulcer.

CONSTITUTION: The objective antiulcer agent containing 1-phenyl-3-methyl-2- pyrazoline-5-one expressed by the formula or salt thereof as an active ingredient and obtained by properly blending the above-mentioned compound with carrier for preparation, vehicle and other additives ordinarily used and formulating the blend according to ordinary method. The agent can be prepared in a form of tablet, inhalant, granule, injection, suspension, etc. The daily dose of the compound expressed by the formula is 1-100mg once to divided into 3 times/ adult in the case of oral administration, 0.01-10mg divided into 2 to 5 times/adult in the case of intravenous injection and 1-100mg once to divided into 3 times/ adult in the case of intrarectal administration.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

平3-215425

⑤ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/41
// C 07 D 231/18

識別記号
ACL

庁内整理番号
7475-4C
8213-4C

④ 公開 平成3年(1991)9月20日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 抗潰瘍剤

⑯ 特 願 平2-6755

⑰ 出 願 平2(1990)1月16日

⑱ 発 明 者 渡 辺 俊 明 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内
⑱ 発 明 者 石 橋 昭 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内
⑱ 発 明 者 西 廣 吉 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 三菱化成株式会社
内
⑲ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
⑲ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

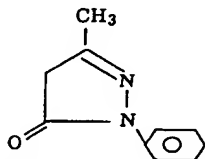
明 細 書

1. 発明の名称

抗潰瘍剤

2. 特許請求の範囲

(1) 次式 [I]:



[I]

で表わされる1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンまたは薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は末梢循環器障害、とりわけ虚血性胃粘膜障害に対する予防あるいは治療を目的とした1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンを有効成分とする抗潰瘍剤に関するものである。

[従来技術およびその問題点]

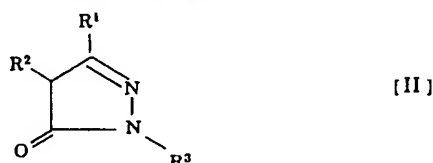
生体がある特殊な病態あるいは循環におかれた

時、胃に潰瘍性病変が形成される。すなわち、外傷などによる出血性ショック、大量出血を伴う手術時、肺血症、熱傷時のCurling潰瘍など、いわゆるストレス性潰瘍と呼ばれるものである(医学のあゆみ 142、736(1987))。このうち、虚血性胃粘膜障害の成因に関しては活性酸素による膜の脂質過酸化が重要な役割を果たしていることが知られるようになってきている(フリーラジカルの臨床 1、近藤元始 監修 日本医学館、1987)。

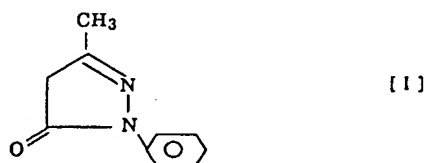
すなわち虚血消化管では、細胞の酸化的リン酸化(細胞のエネルギー源であるアデノシン-3-リン酸を産生する生体内反応)が障害され、アデノシン-3-リン酸、アデノシン-2-リン酸の減少とヒポキサンチンの増加を招来する。ヒポキサンチンがキサンチンオキシダーゼによって代謝される過程で活性酸素の一つであるスーパーオキシド(O_2^-)が産生され、この O_2^- はより酸化力の強いヒドロキシルラジカル(OH^\cdot)等へ変換される。これらの活性酸素種は膜の過酸化を引き起こし粘膜障害をもたらす。従って、これらの活性酸素種による膜の脂質

過酸化を抑制するものは、虚血による胃粘膜障害を保護する可能性が考えられる。事実、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であるアロプリノールやスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)は虚血性胃粘膜障害保護剤として期待されている(医学のあゆみ 142, 736 (1987))が、また実用化には至っていない。

本発明者らの一部は、先に次式 [II]



(式中、R¹は水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基または総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし；R²は水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基または炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表わし；あるいはR¹およびR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表わし；、R³は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数5～



で示される1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが前記 [II] 式で示されたピラゾロン誘導体の中では最も強力な胃粘膜障害保護作用を示し、さらにアロプリノールやSODよりも優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。

[発明の構成]

本発明の虚血性胃粘膜障害保護剤は1-フェニル-3-メチル-ピラゾリン-5-オン(以下、「本化合物」と略することもある。)またはその薬学的に許容されうるその塩を有効成分とすることを特徴とするものである。

本発明に用いる本化合物の塩のうち薬学的に許容されるものとしては、具体的には特開昭62-108814号公報に記載のものが挙げられる。即ち、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；

7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基または非置換基の、または炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボニル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基およびアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表わす。)で示されるピラゾロン誘導体が強力な脂質過酸化抑制作用を有し、活性酸素による脂質過酸化が主因をなす虚血性脳機能障害に対し保護作用を示すことを実際の病態モデルによって見出した(特開昭61-263917号及び特開昭62-108814号公報)。

さらに本発明者らはピラゾロン誘導体の虚血性胃粘膜障害保護剤としての有用性について胃虚血一再開通モデルを用いて検討したところ、次式 [I]

メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩が挙げられる。

また、本発明に用いる本化合物の合成法については、合目的な任意の方法で合成することができ、好ましい方法の一つとしては特開昭62-108814号公報に記載されているものが挙げられる。

本化合物を臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し1回、本化合物として1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましく、静脈

内注射の場合には1回、本化合物として0.01～10mgを1日2～5回投与またはこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましく、また、直腸内投与の場合には、1回、本化合物として1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましい。また、以上の投与量は年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

また、経口あるいは直腸内投与の場合は、徐放化製剤として用いてもよい。

製剤化に関しては、本化合物またはその薬学的に許容される塩の一種または二種以上を、通常用いられる製剤用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのが普通である。製剤用担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

液体の担体の例としては、シロップ、グリセリ

ン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

種々の剤型をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤またはトローチ剤とすることができる。固体担体の量は広範に変えることができるが好ましくは約1mg～約1gとする。

液体の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液または水性もしくは非水性の懸濁液とすることができる。

また、本化合物をシクロデキストリン包接体またはリポゾーム中に入れる等の操作をして用いることもできる。

[発明の効果]

本発明の1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンは、優れた虚血性胃粘膜障害保護作用を有し、外傷などによる出血性ショック、大量出血を伴う手術時、肺血症、熱傷時のCurling潰瘍な

ど、いわゆるストレット潰瘍の予防・治療剤として有用である。

[発明の実施例]

以下、実施例に基づいて本発明を更に詳細に説明するが、これは本発明の範囲を何ら制限するものではない。

合成例

1-フェノール-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンの合成

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流撹拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して表題の化合物11.3gを無色結晶として得た。

融点：127.5～128.5℃

実施例 1

20～22時間絶食した300～350gのウイスター(Wister)系ラットをエーテル麻酔下に開腹し、腹腔動脈を剥離、露出した。杉田式クリップを用い、腹部大動脈からの分枝起始部で腹腔大動脈を閉

塞、血流を遮断した後、腹部を縫合した。無麻酔下で1.5時間放置後、再度エーテル麻酔下に開腹し、クリップを除去することによって血流を再開した。この時、

- 1) 再開通直後に、1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン1及び3mg/kg(1規定水酸化ナトリウムに溶解後、等量の1規定塩酸で中和し、生理食塩水にて1ml/kgとなるように調製)を静脈内投与、
- 2) SOD(牛赤血球由来)を再開通直後に30000 U/kgおよび再開通直前並びに再開通3時間後にそれぞれ50000 U/kg(いずれも生理食塩水にて1ml/kgとなるように調製)を静脈内投与、又は
- 3) アロブリンノール 50mg/kg(1%トラガントゴム液で1ml/kgとなるように調製)を実験2日前から1日1回、3日間に渡って投与、という薬剤別のそれぞれ独立した3種類の系を作成した。又、投与物として、再開通直後に1規定の水酸化ナトリウムと1規定の塩酸の等量混合液1ml/

kgのみを静脈内投与する系を対照群として用いた。

血流再開6時間後、エーテル麻酔下に胃を摘出し、1%ホルマリン 12mlを胃内に注入し、胃を粘膜および漿膜の両面から1%ホルマリン液中にて約20分間浸潤固定した。胃を大湾部に沿って切開後、水洗し、障害部位を写真撮影した。

びらん面積(障害部位面積)は、写真撮影した胃病変像をCCDカメラを介してフレームメモリー(NEXUS, 8ビット, 512×480 ピクセル)に取り込み、画像解析システム(MKC Image Processing Network System 三菱化成(株))によって腺胃部+幽門前底部及び、びらんの面積を測定し、次式[a]に従って面積比率を算出した。

$$\text{面積比率(\%)} = \frac{\text{びらの面積} \times 100}{(\text{腺胃部+幽門前底部})\text{の面積}} \quad \cdots [a]$$

さらに次式[b]に従って抑制率を算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = 100 - \frac{\text{各薬剤投与群における面積比率}}{\text{対照群における面積比率}} \times 100 \quad \cdots [b]$$

以上の結果を下記表-1に示す。

表-1

薬 剤	投 与 量	全胃面積に対する びらん面積 (%)	抑 制 率 (%)
本化合物投与群	1 (mg/kg)	42.3 ± 3.6	20.3
	3 (mg/kg)	23.8 ± 6.2	55.2
SOD 投与群	30,000 (U/kg)	45.5 ± 8.2	14.3
	50,000 (U/kg) × 2 ¹⁾	22.6 ± 4.2	57.4
7-ロブリンオール投与群	50 (mg/kg) × 2 ²⁾	42.6 ± 4.0	19.8
対 照 群	1 (ml/kg)	53.1 ± 8.3	—

1) 再開通直後は皮下投与

2) 経口投与

上記表-1からも明らかなように薬剤を投与しない系(対照群)におけるびらん面積は、約53%と全胃面積の半分以上にも及んだが、本化合物を再開通直後に投与した系においてはびらん面積の縮小が認められ、特に3mg/kgを投与した場合、その面積は半分以下にまで縮小した。

一方、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として公知であるSOD 30,000 U/kgおよびアロプリノールを投与した系においては、わずかにびらん面積の縮小は認められたものの、有意な抑制作用は認められず、再開通前後においてSODを大量に投与した系において有効な抑制作用が確認されたのみであった。

以上の結果から、虚血性胃粘膜障害における本化合物の保護作用は大きく、その効果は本化合物と同様に脂質過酸化抑制作用を有するものとして知られるSODおよびアロプリノールよりもはるかに優れていた。

製剤例 1

(1) 錠剤

下記成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

本化合物の有効成分	10 mg
結晶セルロース	21 mg
コーンスターチ	33 mg
乳糖	65 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3 mg

(2) 軟カプセル剤

下記成分を常法にしたがって混合し、軟カプセルに充填した。

本化合物の有効成分	10 mg
オリーブ油	105 mg
レシチン	6.5 mg

(3) 下記成分を常法にしたがって混合して1mlアンプルを調製した。

本化合物の有効成分	0.7 mg
塩化ナトリウム	3.5 mg
注射用蒸留水	1.0 ml